

Japanese Patent Application Kokai Publication No. (JP-A) H08-27174 (unexamined, published Japanese patent application) [Patent Document 2]; publication date: January 30, 1996

Title: Antitumor cyclohexane diamine derivative-platinum (IV) complexes

5 This document discloses antitumor cyclohexane diamine derivative-platinum (IV) complexes for use as anticancer agents. Platinum-based anticancer agents, such as cisplatin and carboplatin, have conventionally been used in the treatment of cancers such as ovarian cancer, bladder cancer, lung cancer, and head and neck cancer. However, these anticancer agents were intravenously injected and imposed a great burden on patients. Furthermore, the development
10 of platinum-based anticancer agents against other types of cancer, such as brain tumors, was desired. This invention provides antitumor cyclohexane diamine derivative-platinum (IV) complexes which are highly lipophilic, have remarkable antitumor effect, and are intended for oral administration. The invention is expected to be effective in the treatment of tumors of various organs, including brain tumors.

15 The invention disclosed in this document relates to platinum-based antitumor agents for oral administration. However, the document does not mention any use of hydroxyapatite particles to support these antitumor agents.

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-27174

(43) 公開日 平成8年(1996) 1月30日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 F 15/00		F 9155-4H		
A 6 1 K 31/28	ADU	9455-4C		
31/695				

審査請求 未請求 請求項の数 5 FD (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平6-186790

(22) 出願日 平成6年(1994) 7月15日

(71) 出願人 000217228

田中貴金属工業株式会社

東京都中央区日本橋茅場町2丁目6番6号

(72) 発明者 大西 潤治

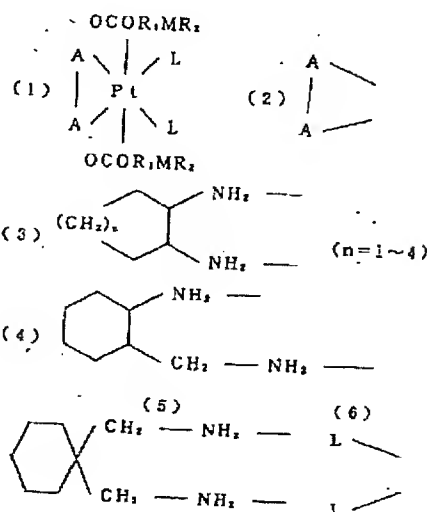
神奈川県平塚市新町2番73号 田中貴金属
工業株式会社技術開発センター内

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍性シクロヘキサンジアミン誘導体白金 (IV) 錯体

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 より一層の抗腫瘍活性を有し、さらに簡便な経口投与を志向した抗腫瘍性白金(IV)錯体を提供する。

【構成】 一般式、(1) (式中、(2) は (3) で示される1, 2-シクロアルカンジアミン、(4) で示される2-アミノメチルシクロヘキシルアミン、(5) で示される1, 1-ジアミノメチルシクロヘキサン、O-フェニレンジアミン、エチレンジアミン又はプロピレンジアミンより選ばれる一種である。又、(6) は白金(IV)にO、O-配位の5あるいは6員環を形成する配位子であり、Mは金属、R₁ は脂肪族アルキル又は芳香族アルキル、R₂ はMに帰属するアルキル基である。) で表されるものとするにより、脂溶性が高く、抗腫瘍作用に優れる。



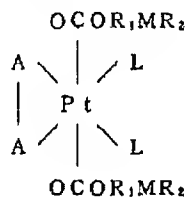
1

【特許請求の範囲】

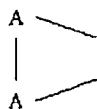
【請求項1】 一般式、化1（式中、化2は化3で示される1、2-シクロアルカン（ $C_3 \sim C_8$ ）ジアミン（立体構造はシス（R、S-）、トランス-d（1S、2S-）又はトランス-l（1R、2R-）である。）、化4で示される2-アミノメチルシクロヘキシルアミン（立体構造はシス-l（R、R-）、シス-d（S、S-）、トランス-l（R、S-）又はトランス-d（S、R-）である。）、化5で示される1、1-ジアミノメチルシクロヘキサン、O-フェニレンジアミン、エチレンジアミン又はプロピレンジアミンより選ばれる一種である。又、化6は白金

（IV）にO、O-配位の5あるいは6員環を形成する配位子であり、Mは金属、 R_1 は脂肪族アルキル又は芳香族アルキル、 R_2 はMに帰属するアルキル基である。）で表されることを特徴とする抗腫瘍性シクロヘキサジアミン誘導体白金（IV）錯体。

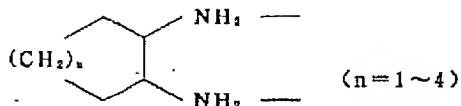
【化1】



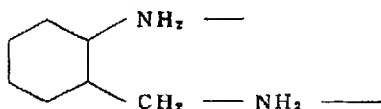
【化2】



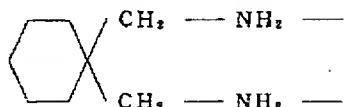
【化3】



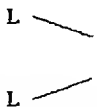
【化4】



【化5】



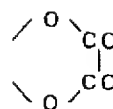
【化6】



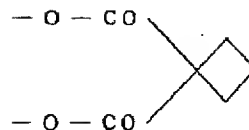
【請求項2】 前記配位子が化7で示されるオキサレート、化8で示される1、1-シクロブタンジカルボキシレート、あるいは化9で示されるマロナート、化10で示されるグリコラート及び各々の誘導体より選ばれる一種であることを特徴とする請求項1記載の抗腫瘍性シクロヘキサジアミン誘導体白金（IV）錯体。

2

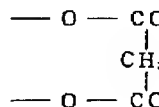
【化7】



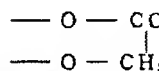
【化8】



【化9】

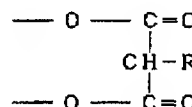


【化10】

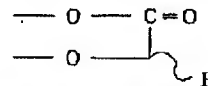


【請求項3】 前記誘導体が、化11又は化12において R が $C_1 \sim C_{10}$ の脂肪族環状アルキルを含む脂肪族アルキルあるいは芳香族アルキルで表されることを特徴とする請求項2記載の抗腫瘍性シクロヘキサジアミン誘導体白金（IV）錯体。

【化11】



【化12】



【請求項4】 前記金属が、有機金属化合物を形成する任意の金属であることを特徴とする請求項1、2又は3記載の抗腫瘍性シクロヘキサジアミン誘導体白金（IV）錯体。

【請求項5】 前記任意の金属が、Fe、Ti、Si、Cu、Ag、Au、Bi又はZnより選ばれる一種であることを特徴とする請求項4記載の抗腫瘍性シクロヘキサジアミン誘導体白金（IV）錯体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、制癌剤として用いられる抗腫瘍性シクロヘキサジアミン誘導体白金（IV）錯体に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、白金制癌剤薬剤としては、シスジクロロジアミン白金（II）錯体（一般名シスプラチン）やカルボプラチンが卵巣癌、膀胱癌、肺癌、睾丸癌及び頭頸部癌を中心に使用されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、従来の白金制癌剤は、静注投与されており、患者への負担が大

きい一方、卵巣や睾丸以外の他の臓器の腫瘍（例えば脳腫瘍等）にも活性のある白金制癌剤の開発が望まれている。そこで、本発明はより一層の抗腫瘍活性を有し、更に簡便な経口投与を志向した抗腫瘍性シクロヘキサジアミン誘導体白金(IV)錯体の提供を目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】前記課題を解決するため、本発明の抗腫瘍性シクロヘキサジアミン誘導体白金(IV)錯体は、一般式、化1（式中、化2は化3で示される1、2-シクロアルカン（ $C_3 \sim C_8$ ）ジアミン（立体構造はシス（R、S-）、トランス-d（1S、2S-）又はトランス-l（1R、2R-）である。）、化4で示される2-アミノメチルシクロヘキシルアミン（立体構造はシス-l（R、R-）、シス-d（S、S-）、トランス-l（R、S-）又はトランス-d（S、R-）である。）、化5で示される1、1-ジアミノメチルシクロヘキサン、O-フェニレンジアミン、エチレンジアミン又はプロピレンジアミンより選ばれる一種である。又、化6は白金(IV)にO、O-配位の5あるいは6員環を形成する配位子でありMは金属、 R_1 は脂肪族アルキル又は芳香族アルキル、 R_2 はMに帰属するアルキル基である。）で表されることを特徴とする。前記配位子は化7で示されるオキサレート、化8で示される1、1-シクロブタンジカルボキシレート、あるいは化9で示されるマロナート、化10で示されるグリコラート及び各々の誘導体より選ばれる1種であることが好ましい。前記誘導体は、化11又は化12においてRが $C_1 \sim C_{10}$ の脂肪族環状アルキルを含む脂肪族アルキルあるいは芳香族アルキルを表す。前記金属は、有機金属化合物を形成する任意の金属であることが好ましい。前記任意の金属としては、Fe、Ti、Si、Cu、Ag、Au、Bi又はZnより選ばれる1種であることが好ましい。

【0005】

【作用】本発明の抗腫瘍性シクロヘキサジアミン誘導体白金(IV)錯体においては、脂溶性が高く、抗腫瘍作用に優れている。

【0006】

【実施例】以下、本発明の実施例について説明する。

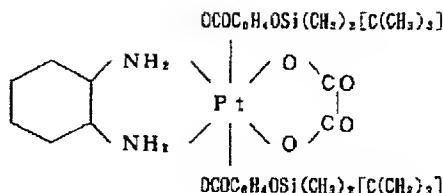
【0007】

【実施例1】Pt(oxalato) [OCOC₆H₄OSi(CH₃)₂{C(CH₃)₃}]₂ (1-dach) 化13の合成。まず、Pt(oxalato)(OH)₂ (1-dach) 化14 1.00gに (2.32mmol) にP-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)安息香酸無水物2.17g (9.28mmol) とジメチルホルムアミド20mlを加えて70℃の温度で一昼夜反応させた。次いで溶媒留去し、再結晶（メタノール-エーテル）によりPt(oxalato) [OCOC₆H₄OSi(CH₃)₂{C(CH₃)₃}]₂ (1-dach) 1.13g (収率54

%)を得た。

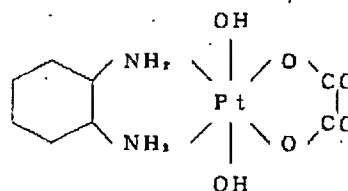
【0008】

【化13】



【0009】

【化14】



【0010】

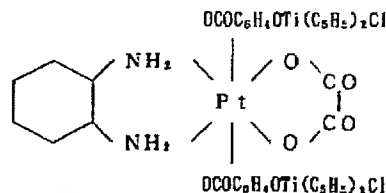
【実施例2】Pt(oxalato) [OCOC₆H₄OH]₂ (1-dach) の合成。まず、実施例1で得たPt(oxalato) [OCOC₆H₄OSi(CH₃)₂{C(CH₃)₃}]₂ (1-dach) 1.00g (1.11mmol) に水20mmolとP-トルエンスルホン酸1水和物 211mg (1.11mmol) を加えて80℃の温度で3時間反応させた。次いで、溶媒留去し、再結晶（メタノール-エーテル）によりPt(oxalato) [OCOC₆H₄OH]₂ (1-dach) 0.60g (収率80%)を得た。

【0011】

【実施例3】Pt(oxalato) [OCOC₆H₄OTi(C₂H₅)₂Cl]₂ (1-dach) 化15の合成。まず、実施例2で得たPt(oxalato) [OCOC₆H₄OH]₂ (1-dach) 1.00g (1.81mmol) に水4mlと固体水酸化ナトリウム73mg (1.81mmol) を加えて均一になるまで攪拌した。次いで、塩化メチレン20mlを加え、直ちにチタノセンジクロリド 900mg (3.62mmol) を加えて20分間反応させた。次に、有機層を水洗し、溶媒留去すると、Pt(oxalato) [OCOC₆H₄OTi(C₂H₅)₂Cl]₂ (1-dach) 0.93g (収率47%)を得た。

【0012】

【化15】



【0013】実施例1～3で合成した化合物の分析データを表1、表2に示す。

【0014】

* * 【表1】

化合物 番号	分子式 (分子量)	理論値(%)			測定値(%)		
		H	C	N	H	C	N
1	$C_{22}H_{22}N_2O_{10}P_1Si_2$ (900.05)	5.82	45.37	3.11	5.98	45.21	3.09
2	$C_{22}H_{22}N_2O_{10}Pt$ (671.52)	3.60	39.35	4.17	3.89	39.30	4.17
3	$C_{42}H_{42}N_2O_{10}Cl_3PtTi_2$ (1096.55)	3.86	46.00	2.55	3.97	45.91	2.54

【0015】

【表2】

化合物 番号	IR (cm ⁻¹)	
	N-H	C=O
1	3175	1715
2	3170	1715
3	3170	1715

【0013】各表において、化合物番号は、実施例1～3の化合物に対応する。

【0014】ここで、実施例1～3で合成した化合物について、マウスの実験腫瘍、L1210に対する抗腫瘍性を調べた。CDF、マウスにL1210（移植細胞数はマウス当り10⁵個）を腹腔内に移植した後、翌日より第1日目、第5日目及び第9日目に、上記各化合物を薬剤として表3に示す投与量で腹腔内に投与した。効果判定は、平均生存期間T/C(%)（薬剤投与群の平均生存日数/対照群の平均生存日数×100）でみた。L1210では平均生存期間T/C 125%以上を有効とし、その結果を表

1に示す。一群は、6匹である。なお、表中のカッコ内の数字は、一群中の治癒したマウス数を示す。

【0015】

【表3】

化合物 番号	平均生存期間延長率 T/C (%)		
	投与量 (mg/kg)		
	100	50	25
1	190	236 (1)	220
2	130	210	240
3	105	196	252 (1)

【0016】表3から、各化合物が抗腫瘍性を示すことが判る。

【0017】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の抗腫瘍性シクロヘキサンジアミン誘導体白金(IV)錯体によれば、抗腫瘍作用に優れ、又脂溶性が高いため、脳腫瘍をはじめとする各種の臓器腫瘍の治療に大変有効である。